

Infezioni opportuniste gastrointestinali e HIV. Caso clinico

F. STAGNITTI, T. VAVALÀ, S. CORELLI, P. GAMMARDELLA, A. MARTELLUCCI, L. TARTAGLIONE, E. DI PUCCHIO, B. CALÌ, S. TOCCACELI, E. SPAZIANI, G.E. CASCIARO, G. MARENGA¹, G. SODA²

RIASSUNTO: Infezioni opportuniste gastrointestinali e HIV. Caso clinico.

F. STAGNITTI, T. VAVALÀ, S. CORELLI, P. GAMMARDELLA, A. MARTELLUCCI, L. TARTAGLIONE, E. DI PUCCHIO, B. CALÌ, S. TOCCACELI, E. SPAZIANI, G.E. CASCIARO, G. MARENGA, G. SODA

Gli ultimi dati della letteratura parlano di milioni di persone affette da AIDS nel mondo. Negli ultimi 5 anni il tasso di mortalità si è ridotto dal 20% al 15%; tuttavia circa 75000 pazienti moriranno di AIDS nell'anno in corso.

I pazienti affetti da immunodeficienza acquisita da virus HIV sono a rischio di sviluppare neoplasie AIDS-correlate, come il sarcoma di Kaposi e i linfomi non Hodgkin, neoplasie sporadiche e infezioni secondarie. Tra queste le infezioni da Cytomegalovirus (CMV) sono spesso causa di corioretinite, polmoniti, ulcere perineali, esofagiti, lesioni renali e del sistema nervoso centrale. Descritta, ma non di frequente riscontrata, la comparsa di sindromi addominali acute che talvolta necessitano di trattamento chirurgico d'urgenza. Le lesioni intestinali da sovrainfezione citomegalica sono abbastanza frequenti (15-43%), riguardano per il 47% il colon, per il 21,7% il duodeno, per il 17,4% lo stomaco e per il 4,3% il piccolo intestino ma solo raramente sono a prognosi infausta.

Gli Autori riportano il raro caso clinico di un paziente positivo per HIV, giunto alla loro osservazione con associata micobatteriosi e infezione multiorgano da CMV, sottoposto ad intervento chirurgico d'urgenza per perforazioni intestinali multiple.

SUMMARY: Gastrointestinal opportunistic infections and human immunodeficiency virus (HIV). Case report.

F. STAGNITTI, T. VAVALÀ, S. CORELLI, P. GAMMARDELLA, A. MARTELLUCCI, L. TARTAGLIONE, E. DI PUCCHIO, B. CALÌ, S. TOCCACELI, E. SPAZIANI, G.E. CASCIARO, G. MARENGA, G. SODA

There have been millions of people found to have AIDS. Death rates from AIDS have declined 15% to 20% in the past 5 years. However, nearly 75000 people will die with AIDS in this year.

Patients with AIDS are also at risk for developing both AIDS-defining cancers, such as Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma, and non-AIDS-defining cancers and opportunistic infections. In patients with advanced AIDS, the Cytomegalovirus is a frequent cause of chorioretinitis, pneumonitis, chronic perineal ulcerations and oesophagitis. It has been involved in endocrine, bone marrow, central nervous system and kidney abnormalities. CMV infection of the small bowel accounts for only 4.3% of all cytomegalovirus infection of the GI tract (large bowel 47%, duodenum 21.7%, stomach 17.4%); isolated cases of small bowel perforation due to CMV have been reported in AIDS patients, and all but one patient died.

The Authors report a rare case of an HIV-positive young man with gastroenteric Cytomegalovirus infection responsible for generalized peritonitis from multiple perforations.

KEY WORDS: Infezioni opportuniste - HIV - CMV - Sarcoma di Kaposi.
Opportunistic infections - HIV - CMV - Kaposi's sarcoma.

Introduzione

Il tasso di mortalità da AIDS è sceso negli ultimi 5 anni dal 20% al 15%; tuttavia le previsioni segnalano

circa 75000 nuovi decessi per tale patologia nell'anno in corso.

L'immunodeficienza da virus HIV comporta un notevole aumento del rischio di sviluppare numerose patologie neoplastiche e gravi infezioni così da influenzare significativamente la morbidità e la mortalità in tali pazienti. Secondo recenti dati della letteratura, si è osservato anche un incremento dei casi di addome acuto secondari a patologie AIDS-correlate (1).

In questo contesto le affezioni da Cytomegalovirus (CMV) svolgono un ruolo di primaria importanza per l'incidenza e per il danno multiplo d'organo correlato,

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Ospedale "A. Fiorini" - Polo Pontino
UOC di Chirurgia Generale Universitaria
(Direttore: Prof. F. Stagnitti)
Policlinico Umberto I, Roma

¹ Dipartimento di Emergenza e Accettazione

² Istituto di Anatomia Patologica

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

tale da condurre a una *multiple organ failure* (MOF). Il virus è, infatti, frequentemente responsabile di corio-retinite, pneumopatie, esofagiti; possono essere coinvolti, in misura minore, anche il midollo osseo, il sistema nervoso centrale, i reni. L'infezione da CMV del piccolo intestino rappresenta solo il 4.3% delle relativamente frequenti (15-43%) infezioni gastrointestinali da CMV. Finora sono stati comunque riportati in letteratura solo isolati casi di complicanza perforativa in pazienti affetti da AIDS, purtroppo tutti con esito inevitabilmente infausto.

Abbiamo voluto portare anche il nostro contributo alla conoscenza di questa rara complicanza descrivendo un caso clinico osservato e trattato nell'Istituto di Clinica Chirurgica d'Urgenza dell'Università di Roma "La Sapienza". Si trattava di un paziente ricoverato presso il Reparto di Malattie Infettive dello stesso Policlinico per infezione da HIV, in stato avanzato e con associata micobatteriosi, che ha sviluppato una enterite da CMV complicata da peritonite per perforazioni multiple (2).

Una revisione della letteratura ha confermato la rarità del caso, specie in rapporto all'agente eziologico, alla sede, ma soprattutto alla devastante gravità del quadro clinico associato.

Caso clinico

Paziente di sesso maschile, di anni 31, degente presso l'Istituto di Malattie Infettive del Policlinico "Umberto I" di Roma. L'anamnesi fisiologica non evidenzia nulla di rilevante: il paziente riferisce di non aver mai fumato, assunto droghe o eccessive quantità di alcool, nega allergie a farmaci. Comunica, tuttavia, di aver avuto, circa otto anni prima, rapporti sessuali occasionali eterosessuali non protetti. All'anamnesi patologica remota si rilevava: episodio di disfagia e pirosi retrosternale associate a candidosi orofaringea trattata con itraconazolo per 15 giorni. Da circa cinque mesi episodi di febbre protratta (39°C), trattata con giovamento con terapia antibiotica, e calo ponderale di circa 15 kg negli ultimi sei mesi.

Al momento del ricovero, con sensorio sostanzialmente integro, le condizioni generali apparivano complessivamente scadute. Il paziente riferiva la comparsa, da 15 giorni, di febbre di tipo continuo (39°C) resistente agli antipiretici e dispnea.

All'esame obiettivo il paziente presentava eritema cutaneo di colorito roseo, localizzato prevalentemente al dorso, linfadenopatia inguinale bilaterale e micropoliadenopatia latero-cervicale. L'obiettività toracica e addominale risultavano negative eccetto che per una marcata epatomegalia ed una pneumopatia interstiziale evidenziata da una radiografia del torace. L'esame neurologico era negativo.

Gli esami ematochimici evidenziano: VES 90, G B 5160 con 83% di neutrofili e 11% di linfociti. Gli accertamenti sierologici evidenziavano positività per HIV-anticorpi. Si iniziavano adeguata terapia antiretrovirale con lamivudina, didanosina e tenofovir e terapia antibiotica a largo spettro e nei giorni successivi il quadro polmonare migliorava. Tuttavia il paziente riferiva disturbi dell'alvo con alternanza di stipsi e numerose scariche diarroiche. Le emocolture documentano positività per *Mycobacterium* e l'antigenemia



Fig. 1 - Reperto intraoperatorio (vedi testo).

risulta positiva per infezione da CMV.

Nei giorni successivi il paziente era ancora febbrile (39°C) e si presentava in condizioni generali scadute. La situazione clinica non migliorava; dopo due giorni dal ricovero le condizioni si aggravavano, con dispnea e dolorabilità addominale diffusa. L'addome era disteso, meteorico, con un notevole aumento del timpanismo enterocolico e peristalsi torpida con timbro metallico. La radiografia diretta dell'addome in piedi documentava la presenza di aria libera sottodiaframmatica. Il paziente era trasferito immediatamente nell'Istituto di Clinica Chirurgica d'Urgenza dove veniva sottoposto ad intervento chirurgico in emergenza.

Previa laparotomia mediana, all'apertura del cavo addominale si osserva una peritonite diffusa da perforazione duodenale e multiple aree necrotiche sul versante antimesenterico del tenue, intervallate da zone assolutamente indenni e da tratti distesi a pareti congeste. Il quadro macroscopico era fortemente sospetto per enterite da CMV (Fig. 1). Si effettua un'ampia resezione del tenue previo affondamento della perforazione duodenale.

Alla valutazione macroscopica del pezzo operatorio, costituito da segmento di piccolo intestino della lunghezza di cm 60, a 19 cm da uno dei due margini di resezione chirurgica si apprezza una lesione di continuo di circa cm 0,2. All'apertura del viscere la parete appare assottigliata, la mucosa presenta lesioni segmentarie caratterizzate da ulcerazioni che si approfondano fino alla sierosa che

a tratti appare opaca e ricoperta di fibrina. L'esame istologico documenta la presenza di lesioni della mucosa con materiale necrotico essudatizio, tessuto di granulazione ed infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare e granulocitario neutrofilo che interessano la parete a tutto spessore. Sono inoltre presenti cellule fibroblastiche o epiteliali con inclusi intranucleari circondati da un alone chiaro e citoplasma basofilo finemente granulare come da CMV. Si pone diagnosi di peritonite acuta da perforazione di lesioni ulcerative da enterite da CMV.

Nonostante la complessità del quadro addominale, l'intervento chirurgico è seguito da un rapido miglioramento delle condizioni generali. Dopo qualche giorno vengono rimossi i tubi di drenaggio, senza che però si arrivi ad una ripresa dell'attività peristaltica. Dopo circa una settimana il paziente presenta un peggioramento clinico improvviso con ripetuti episodi di vomito biliare che impongono il riposizionamento del sondino naso-gastrico. Si associano rialzo febbrile, dispnea, oliguria. Dopo un rapido decadimento delle condizioni generali, il paziente va incontro a morte per arresto cardiocircolatorio.

Discussione

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) fu isolato per la prima volta nel 1983. Nel 1984 si ottenne la dimostrazione certa che esso era l'agente causale dell'AIDS.

I sintomi della malattia da HIV possono manifestarsi in qualunque momento nel corso dell'infezione e, generalmente, lo spettro di manifestazioni riscontrabili si modifica, aggravandosi, con il declinare delle cellule T. Una diagnosi di AIDS può essere posta in qualunque paziente con infezione da HIV che presenti una conta di cellule T CD4+ < 200/microlitri o che sviluppi una delle malattie HIV-associate considerate indicative di un difetto dell'immunità cellulo-mediata. Le complicazioni dell'infezione da HIV più gravi e pericolose per la vita si manifestano infatti con conta di cellule T CD4+ < 100/microlitri; in queste condizioni circa l'80% delle morti tra i pazienti con AIDS è il risultato di una infezione diversa da quella da HIV.

Complessivamente lo spettro delle manifestazioni cliniche della malattia da HIV è in costante cambiamento poiché i pazienti vivono più a lungo e perché sono attivati nuovi e migliori protocolli di trattamento e profilassi (1, 2). Tra le numerose infezioni opportuniste in corso di malattia da HIV, le patologie dell'orofaringe e del tratto gastrointestinale sono di riscontro comune.

Lesioni orali, quali mugghetto, leucoplachia villosa e ulcere aftose, sono particolarmente frequenti nei pazienti con infezione da HIV non trattata così come l'esofagite e l'acloridria gastrica. Le infezioni dell'intestino tenue e crasso sono altrettanto frequenti ma spesso più gravi perché complicate (3). In questo contesto le affezioni da CMV svolgono un ruolo di primaria importanza per la frequente incidenza e per il danno d'organo multiplo tale da condurre alla comparsa di una MOF.

Il CMV è un herpesvirus che infetta più del 50% della popolazione umana, successivamente dissemina e persiste in diversi tessuti dell'ospite. L'infezione/reinfezione e la riattivazione sono generalmente asintomatiche in soggetti immunocompetenti; al contrario nell'immunodepresso - soggetti affetti da AIDS, trapiantati o malati oncologici terminali - possono causare complicazioni cliniche tali da condurre al "danno d'organo terminale da CMV".

Il virus è frequentemente responsabile di coriorietinite, pneumopatie, esofagiti; sono tuttavia coinvolti, in misura minore, anche il midollo osseo, il sistema nervoso centrale, i reni (4). L'infezione da CMV del piccolo intestino rappresenta solo il 4.3% delle infezioni da CMV dell'intero tratto gastrointestinale, che a sua volta risulta interessato nel 15-43% dei soggetti. Nonostante una frequenza così elevata, è però estremamente raro che la prognosi sia severa: finora sono stati riportati in letteratura, in pazienti affetti da AIDS, solo isolati casi di perforazione enterica, tutti a esito infausto (4, 5).

Il rischio di infezione da CMV è notevolmente alto soprattutto in pazienti affetti da AIDS con conta delle cellule CD4+ < 100/microlitri.

Gallant et al. riportavano, su una larga coorte di pazienti infettati da HIV, che la probabilità di infezione da CMV era circa il 21% prima della introduzione di una terapia antiretrovirale d'associazione (6). Salzberger et al., confrontando la prognosi legata all'infezione da CMV e la sua incidenza su una popolazione di 1279 pazienti HIV-positivi prima e dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale d'associazione, hanno descritto una tendenza alla riduzione da 14.39% a 0.75% con differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$). In tutto il gruppo di popolazione la sopravvivenza media era 9.5 mesi *versus* una sopravvivenza mediana ancora in corso di valutazione dopo quattro anni di follow-up (2).

La terapia antiretrovirale di combinazione, introdotta per la prima volta nel 1996, ha dunque notevolmente ridotto il rischio di infezioni opportuniste e ha migliorato la prognosi dei pazienti HIV-positivi. Essa ha permesso di rallentare la progressione dalla infezione alla malattia clinicamente evidente con conseguente miglioramento della sopravvivenza media anche dei pazienti con marcata immunodeficienza (7). Tuttavia, nonostante l'efficacia della terapia antiretrovirale, la sopravvivenza media di pazienti HIV- e CMV-positivi, soprattutto con interessamento gastrointestinale da parte di quest'ultimo agente virale, è ancora molto breve, circa 173 giorni (8).

Da un punto di vista anatomo-patologico le lesioni macroscopiche gastroenterali da CMV consistono frequentemente in un processo erosivo od ulcerativo della mucosa, inizialmente superficiale, e nell'ischemia

locale. Tali lesioni colpiscono qualsiasi tratto dell'apparato gastroenterico. Quella del colon risulta essere la localizzazione più frequente rappresentando circa la metà dei casi di infezione da CMV del digerente (47%); seguono poi lo stomaco (17,4%), l'esofago (8,7%), il duodeno (21,7%) e l'intestino tenue (4,3%) (4). Indipendentemente dalla sede della lesione, il quadro clinico è generalmente dominato dall'emorragia intestinale e, come nel nostro caso, da dolore addominale acuto, peritonismo, diarrea e febbre.

Come evidenziano i dati riportati, dunque, l'enterite da CMV è manifestazione estremamente rara nella sua forma più grave: in quattro recenti revisioni si annoverano solo 36 casi di enterite da CMV e solo 10 di questi in pazienti HIV-positivi (3). L'esito nella maggior parte dei casi è purtroppo infausto. Un dato analogo emerge dall'analisi di 10 casi riportati da Meza et al., poiché tutti hanno richiesto un trattamento chirurgico d'urgenza con resezione ileale. Tuttavia l'esito è stato infausto in nove pazienti su dieci (9).

L'elevata morbidità e mortalità post-operatorie sembrano dipendere da vari fattori, tra cui il grado di immunosoppressione e lo stato di infezione disseminata. Alla severità della prognosi contribuiscono la ritardata somministrazione del trattamento antivirale, da

diagnosi intempestiva, il rifiuto o la scarsa compliance del paziente o fenomeni di iniziale resistenza alla terapia farmacologica (10). Nel nostro caso il paziente riferiva un discreto stato di salute sino al momento del ricovero, il che ha comportato la diagnosi tardiva di positività per HIV prima e per CMV dopo.

Indipendentemente dalla rarità di questo tipo di presentazione clinica, l'infezione da CMV è frequentemente disseminata e il principale fattore in grado di modificare la prognosi, solitamente infausta, è la ricerca di indicatori ematochimici o strumentali che permettano una diagnosi precoce. L'unica possibilità consiste infatti nell'instaurare una terapia profilattica precoce per impedire un interessamento gastroenterico che, secondo gli scarsi dati della letteratura, è inevitabilmente fatale. Una revisione degli studi pubblicati e degli sporadici casi clinici descritti conferma la rarità di questi quadri generalmente ad esito fatale (10-14).

Si segnalano numerosi studi prospettici intesi a verificare l'effettiva opportunità di una precoce profilassi in soggetti HIV-positivi in fase avanzata con infezione disseminata da CMV ed evidenza di CMV-DNA e la validità prognostica di quest'ultimo quando associato ad una conta di linfociti CD4+ < 100/microlitri con livelli di HIV-RNA > 10.000 copie/ml (12, 15).

Bibliografia

1. Kerri T, et al. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:18-23.
2. Salzberger B, Hartmann P, et al. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV- infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 2005; 33:345-349.
3. Cunha V, et al. Cytomegalovirus in an AIDS patient. *Lancet Inf Dis* 2006;6:313.
4. Ribeira Irigoin R, et al. Perforacion ileal secundaria a infeccion por cytomegalovirus. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97(1):60-61.
5. Chamberlain RS, Atkins S, et al. Ileal perforation caused by cytomegalovirus infection in a critically ill adult. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:432-35.
6. Gallant JE, Moore RD, et al. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Inf Dis* 1992; 166:1223-1227.
7. Bronke C, et al. Dynamic of cytomegalovirus-specific T cells in HIV infected individuals progressing to AIDS with CMV end-organ disease. *J Inf Dis* 2005;191:873-880.
8. Sinicco A, Raiteri R, et al. The influence of CMV on the natural history of HIV infection: evidence of rapid course of HIV infection in HIV-positive patients infected with CMV. *Scand J Inf Dis* 1997;29:543-549.
9. Meza AD, Bin-Saagheer, et al. Ileal perforation due to Cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc* 1994; 88:145-8.
10. Albu E, et al. Emergency surgery for generalized peritonitis caused by cytomegalovirus colitis in patients with AIDS. *Am Surg* 1999;65(5):397-8.
11. Lai IR, Chen KM. Cytomegalovirus enteritis causing massive bleeding in a patients with AIDS. *Am Surg* 2004;(2):72-76.
12. Richards ML, et al. Abdominal pain in patient with AIDS. *Curr Surg* 2004;61(3):297-300.
13. Nakamura T, et al. Refractory ulcerative colitis complicated by a cytomegalovirus infection requiring surgery: report of a case. *Surg Today* 2004;34(1):68-71.
14. Lin RK, Behling CA, et al. Cytomegalovirus ischemic colitis: a near-fatal presentation of HIV infection. *AIDS patients care STSD* 2004;18(9):497-500.
15. Weimberg A, et al. Cytomegalovirus-specific immunity and protection against viremia and disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Inf Dis* 2006;193:488-493.

cic